

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-72773

(P2000-72773A)

(43)公開日 平成12年3月7日 (2000.3.7)

(51) Int.Cl.⁷
C 07 D 473/34
A 61 P 1/16
C 07 D 473/40

識別記号
351

F I
C 07 D 473/34
A 61 K 31/00
C 07 D 473/40

テマコト⁸(参考)

351
601K

審査請求 未請求 請求項の数11 FD (全20頁)

(21)出願番号 特願平10-259261

(22)出願日 平成10年8月28日 (1998.8.28)

(71)出願人 000108339
ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10番11号
(71)出願人 000228590
日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
(72)発明者 佐久間 詔悟
埼玉県吉川市吉川2023-1 エトワール吉
川205
(74)代理人 100074675
弁理士 柳川 泰男

最終頁に続く

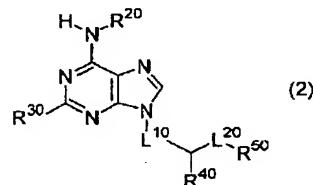
(54)【発明の名称】 プリン誘導体

(57)【要約】

【課題】 重篤な副作用を示すことなく、顕著な肝疾患治療効果を示すプリン誘導体を提供すること。

【解決手段】 下記一般式(2)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩：

【化1】



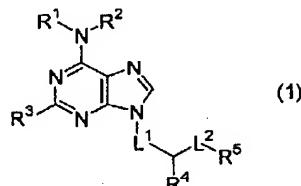
[R²⁰は、-(CH₂)_m-R⁶⁰を、R⁶⁰は、水素原
子、アルキル基、アルコキシ基、置換アリール基、置換
複素環基を、mは、1~6を表す；R³⁰は、フッ素原
子、トリフルオロメチル基を表す；R⁴⁰は、水素原子、
アルキル基を表す；R⁵⁰は、特定の置換基を有するアリ
ール基、特定の置換基を有する複素環基を表す；L¹⁰、
L²⁰は、単結合、アルキレン基を表す；但し、R²⁰がメ
チル基、R⁵⁰がトリフルオロメチル基のとき、R³⁰のア

リール基は、特定の置換基を有する]あるいはその類似
化合物を含有する肝疾患治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤：

【化1】



[式中]

R¹ および R² は、互いに同一であっても異なっていてもよく、水素原子、または - (CH₂)_n 、 - R⁶ で表される基を表し、ここで R⁶ は、水素原子、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基、置換基として炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が 6 ～ 10 のアリール基からなる群より選ばれる基を 1 ～ 5 個有していてもよい環構成炭素原子の数が 6 ～ 12 のアリール基、または置換基として炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が 6 ～ 10 のアリール基からなる群より選ばれる基を 1 ～ 5 個有していてもよい、環構成原子として N 、 O および S からなる群より選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含む複素環基を表し、n は、1 ～ 6 の整数を表す； R³ は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはニトロ基を表し； R⁴ は、水素原子または炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基を表し； R⁵ は、置換基として炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が 6 ～ 10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を 1 ～ 5 個有していてもよい環構成炭素原子の数が 6 ～ 12 のアリール基、または置換基として炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が 6 ～ 10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を 1 ～ 5 個有していてもよい、環構成原子として N 、 O および S からなる群より選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含む複素環基を表し；そして、 L¹ および L² は、互いに同一でも異なっていてもよく、単結合または炭素原子数 1 ～ 6 のアルキレン基を表す；ただし、 R¹ が水素原子、 R² がメチル基、 L¹ および L² が共に単結合、 R³ がトリフルオロメチル基であるとき、 R¹ のうち、環構成炭素原子の数が 6 ～ 12 のアリール基のフェニル基は、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基、塩素原子、

カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキルアミノ基、および環構成炭素原子数が 6 ～ 10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有する】。

【請求項2】 一般式(1)の R⁶ が、水素原子、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基、置換基として炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が 6 ～ 10 のアリール基からなる群より選ばれる基を 1 ～ 5 個有していてもよい、フェニル基、ナフチル基、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基もしくはピリミジル基を表し、そして n が 1 ～ 3 の整数を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項3】 一般式(1)の R³ が、水素原子、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、 R¹ が、水素原子またはメチル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項4】 一般式(1)の R⁶ が、置換基として炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が 6 ～ 10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を 1 ～ 5 個有していてもよい、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基もしくはピリミジル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項5】 一般式(1)の R³ がハロゲン原子であって、 R⁶ が、置換基として炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が 6 ～ 10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を 1 ～ 5 個有していてもよい、フェニル基もしくはナフチル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

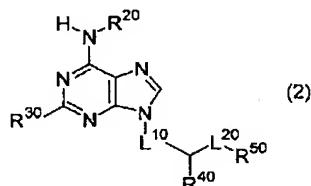
【請求項6】 一般式(1)の L¹ および L² が、ともに単結合を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項7】 一般式(1)の R¹ が水素原子を表し、 R² がメチル基、イソブチル基、ベンジル基またはメトキシエチル基を表わすプリン誘導体またはその薬理学的

に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項8】 下記一般式(2)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩：

【化2】



[式中、R¹⁰は、-(CH₂)_n-R⁵⁰で表される基を表し、ここでR⁵⁰は、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基を1～5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6～12のアリール基、または置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基を1～5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基を表し、mは、1～6の整数を表す；R³⁰は、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し；R⁴⁰は、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し；R⁵⁰は、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6～12のアリール基、または置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基を表し；そして、L¹⁰およびL²⁰は、互いに同一でも異なっていてもよく、単結合または炭素原子数1～6のアルキレン基を表す；ただし、R¹⁰がメチル基、R³⁰がトリフルオロメチル基であるとき、R⁵⁰の環構成炭素原子の数が6～12のアリール基は、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、塩素原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基とし

て有する]。

【請求項9】 一般式(2)のR⁶⁰が、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し、mが1を表し；R¹⁰が、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し；R⁴⁰が、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し；R⁵⁰が、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フリル基、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基もしくはベンゾイミダゾリル基を表し；そして、

L¹⁰およびL²⁰が、共に単結合を表す；ただし、R⁶⁰が水素原子、R³⁰がトリフルオロメチル基であるとき、R⁵⁰のフェニル基は、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、塩素原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有することを特徴とする請求項8に記載のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項10】 一般式(2)のR²⁰がメチル基を表し、R³⁰がフッ素原子を表し、R⁴⁰が水素原子またはメチル基を表し、そしてR⁵⁰が置換基としてニトロ基、塩素原子、アミノ基もしくはジメチルアミノ基を1個有していてもよいフェニル基を表す請求項8に記載のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項11】 一般式(2)のR²⁰がメチル基を表し、R³⁰がトリフルオロメチル基を表し、R⁴⁰が水素原子を表し、そしてR⁵⁰がチエニル基またはフリル基を表す請求項8に記載のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、肝疾患治療剤として有用なプリン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、市販されている肝疾患治療剤としては、インターフェロン(IFN)、ウルソデオキシコール酸、グリチルレチン酸、DL-メチオニン、グリチルリチンなどが知られている。このうち、インターフェロンは、C型肝炎に有効であることが知られているが、間質性肺炎の発生、重篤なうつ状態の発生などの重大な副作用が発生することがあることが問題とされている。また、グリチルリチンなど他の化合物は、経口投与では効果が弱いことから、通常は、服用に不便な注射剤として用いられている。従って、重篤な副作用がなく、しかも経口投与でも顕著な効果が現れる肝疾患治療剤への要

望が強い。

【0003】肝疾患治療剤としての用途を持つものではないが、プリン環を母骨格とする下記の化合物が知られている。6-(メチルアミノ)-9-(2-フルオロベンジル)プリン(BWA78U)は、抗痘皰薬作用を有することが報告されている〔特開昭60-226880号公報およびJ. Med. Chem., 29, p1133~1134(1986)〕。6-(メチルアミノ)-9-(2-フルオロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(NCS-613)は、選択的なホスホジエステラーゼ(IV)阻害作用を有することが報告されている〔J. Med. Chem., 40, p1768~1770(1997)〕。また、6-(ジメチルアミノ)-9-(3-ジメチルアミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン、6-(ジメチルアミノ)-9-(3-アミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン、6-(ジメチルアミノ)-9-(2-フルオロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリンが、抗リノウイルス作用を有することが報告されている〔J. Med. Chem., 32, p1757~1763(1989)〕。さらに、6-(ジメチルアミノ)-9-ベンジルプリン(特開昭60-226880号公報)、6-(メチルアミノ)-9-ベンジルプリン〔J. Med. Chem., 31, p606~612(1988)〕および9-(2-フルオロベンジル)プリン〔J. Med. Chem., 29, p1133~1134(1986)〕が、抗てんかん作用を有することがそれぞれ報告されている。

【0004】

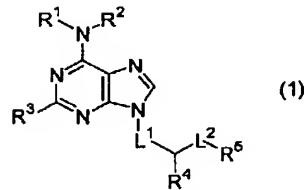
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、C型肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変などの肝臓疾患の新規な治療剤および肝疾患治療に有用な新規なプリン誘導体を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は、研究の結果、下記一般式(1)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が優れた肝臓障害抑制作用を有することを見出し、本発明を完成了。即ち、本発明は、次の一般式(1)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤にある。

【0006】

【化3】



【0007】一般式(1)において、各記号の意味は次の通りである。

10 〔0008〕R¹およびR²は、互いに同一であっても異なるあってもよく、水素原子、または-(CH₂)_n、-R⁶で表される基を表し、ここでR⁶は、水素原子、炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基を1~5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6~12のアリール基、または置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基を1~5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1~4個含む複素環基を表し、nは、1~6の整数を表す。

〔0009〕R³は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基を表す。

〔0010〕R⁴は、水素原子もしくは炭素原子数1~6のアルキル基を表す。

30 〔0011〕R⁵は、置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1~6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1~5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6~12のアリール基、または置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1~6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1~5個有していてもよい環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1~4個含む複素環基を表す。

40 〔0012〕L¹およびL²は、互いに同一でも異なるあってもよく、単結合または炭素原子数1~6のアルキレン基を表す。

〔0013〕ただし、R¹が水素原子、R²がメチル基、L¹およびL²が共に単結合、R³がトリフルオロメチル基であるときは、R¹のうち、環構成炭素原子の数が6~12のアリール基のフェニル基は、炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ

50

基、塩素原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基、および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有する。

【0014】本発明の肝疾患治療剤の好ましい態様は下記の通りである。

〔0015〕1) 一般式(1)のR^oが、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基を1～5個有していてもよい、フェニル基、ナフチル基、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ビリジル基もしくはビリミジル基を表し、そしてnが1～3の整数を表すプリン誘導体またはその葉理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

〔0016〕2) 一般式(1)のR³が、水素原子、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、R¹が、水素原子またはメチル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

〔0017〕3) 一般式(1)のR⁵が、置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1~6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1~5個有していてもよいキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ビリジル基もしくはビリミジル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

〔0018〕4) 一般式(1)のR³がハロゲン原子であって、R³が、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい、フェニル基もしくはナフチル基を表すプリン誘導体またはその葉理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

〔0019〕5) 一般式(1)の L^1 および L^2 が、ともに単結合を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

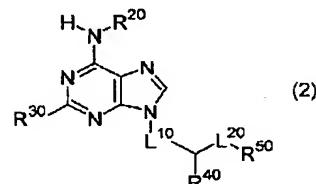
〔0020〕6) 一般式(1)のR¹が水素原子を表し、R²がメチル基、イソブチル基、ベンジル基またはメトキシエチル基を表わすプリン誘導体またはその葉理

学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

〔0021〕また、本発明は、次の一般式(2)で表される優れた肝疾患治療効果を示す新規なプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩をも提供する。

[0022]

【化4】



〔0023〕一般式(2)において、各記号の意味は次の通りである

20 ~6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基を1~5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6~12のアリール基、または置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基を1~5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1~4個含む複素環基を表し、mは、1~6の整数を表す。

30 [0025] R^{30} は、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表す。

〔0026〕R¹⁰は、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表す。

〔0027〕R⁵は、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選択する。

40 ばれる基もしくは原子を1~5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6~12のアリール基、または置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1~6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1~5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1~4個含む複素環基を表す。

【0028】そして、 L^{10} および L^{20} は、互いに同一で
50 も異なっていてもよく、単結合または炭素原子数1～6

のアルキレン基を表す。

【0029】ただし、 R^{20} がメチル基、 R^{30} がトリフルオロメチル基であるときは、 R^{50} の環構成炭素原子の数が6～12のアリール基は、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、塩素原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有する。

【0030】一般式(2)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の好ましい態様は下記の通りである。

【0031】1) R^{60} が、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し、 m が1を表し、 R^{30} が、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、 R^{10} が、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し、 R^{50} が、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有してもよい、フェニル基、チエニル基、ビリジル基、フリル基、キノリル基、1, 2,

3, 4-テトラヒドロキノリル基もしくはベンゾイミダゾリル基を表し、そして、 L^{10} および L^{20} が、共に単結合を表す。ただし、 R^{60} が水素原子、 R^{30} がトリフルオロメチル基であるとき、 R^{50} のフェニル基は、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、塩素原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有することを特徴とする一般式(2)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0032】2) R^{20} がメチル基を表し、 R^{30} がフッ素原子を表し、 R^{10} が水素原子またはメチル基を表し、そして R^{50} が置換基としてニトロ基、塩素原子、アミノ基もしくはジメチルアミノ基を1個有してもよいフェニル基を表す一般式(2)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0033】3) R^{20} がメチル基を表し、 R^{30} がトリフルオロメチル基を表し、 R^{10} が水素原子を表し、そして R^{50} がチエニル基またはフリル基を表す一般式(2)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0034】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(1)で表わされるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤について詳しく説明する。

【0035】一般式(1)のプリン誘導体において、そ

の R^1 および R^2 は、互いに同一であっても異なっていてもよく、水素原子、または $-(CH_2)_n-R^6$ で表される基を表す。ここで R^6 は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基等の炭素原子数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素原子数1～6のアルコキシ基およびフェニル基等の、環構成炭素原子の数が6～10のアリール基から選ばれる基を1～5個有してもよい、フェニル基等の環構成炭素原子の数が6～12のアリール基、もしくは同様の置換基を有してもよいビリジル基、フリル基、チエニル基等の環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基である。nは、1～6の整数である。好ましくは、1もしくは2である。好ましい R^1 、 R^2 の組合せは、 R^1 が水素原子であって、 R^2 が、20 メチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、ベンジル基、メトキシエチル基、フルフリル基もしくはチエニルメチル基の場合である。

【0036】 R^3 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくはトリフルオロメチル基であることが好ましく、さらに好ましくは、水素原子、フッ素原子もしくはトリフルオロメチル基である。

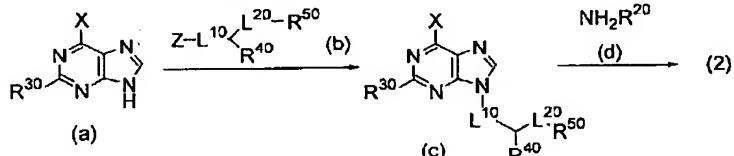
【0037】 R^4 は、水素原子、もしくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基等の炭素原子数1～6のアルキル基であり、好ましくは水素原子である。

【0038】 R^5 は、置換基としてメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素原子数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素原子数1～6のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の炭素原子数1～6のアルキルアミノ基およびフェニル基等の、環構成炭素原子の数が6～10のアリール基から選ばれる基もしくは原子を1～5個有してもよい環構成炭素原子の数が6～12のアリール基または同様の置換基を有してもよい環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基である。上記の置換基として好ましいのは、塩素原子、フッ素原子、tert-ブチル基、水酸基、ニトロ基、フェニル基、カルボキシル基、ジメチルアミノ基もしくはアミノ基である。環構成炭素原子の数が6～12のアリール基として好ましいのは、

フェニル基もしくはナフチル基である。複素環基として好ましいのは、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ビリジル基もしくはビリミジル基である。さらに好ましいのは、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基もしくはチエニル基である。特に好ましいのは、チエニル基もしくはフリル基である。

【0039】L¹ およびL² は、互いに同一でも異なっていてもよく、単結合またはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、ブチレン基、イソブチレン基等の炭素原子数1~6のアルキレン基で、好ましくは、共に単結合の場合である。

【0040】一般式(1)で表されるプリン誘導体のうち、公知の化合物、あるいは公知の方法に準じる方法で* 一般式(2)の化合物の合成ルート(I)



【0046】上記合成ルート(I)の式中、Xは塩素原子または臭素原子等のハロゲン原子を、乙は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリルオキシ基またはメシルオキシ基等の脱離基を表す。R¹⁰、R³⁰、R⁴⁰、R⁵⁰、L¹⁰およびL²⁰は、それぞれ前記の意味を有する。プリン化合物(c)は、プリン化合物(a)と化合物(b)とを反応させることにより得られる。この反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ベンゼン、トルエン、アセトン、ジクロロメタン等の溶媒中で行うことができる。原料であるプリン化合物(a)は、例えば、ギナー・ソラーラ(Giner-Sorala

* 得られる化合物の例については、後に第2表に示す。

【0041】次に、一般式(2)で表される新規なプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩について詳しく説明する。

【0042】一般式(2)のプリン誘導体において、そのR¹⁰、R³⁰、R⁴⁰、L¹⁰、L²⁰およびmとして好ましいのは、それぞれ一般式(1)のR¹、R³、R⁴、L¹、L²およびnと同様な基、原子及び数である。

【0043】次に、一般式(2)で表される新規なプリン誘導体のいくつかの製造方法の例を示す。

【0044】一般式(2)のプリン誘導体の合成ルート…(I)

【0045】

【化5】

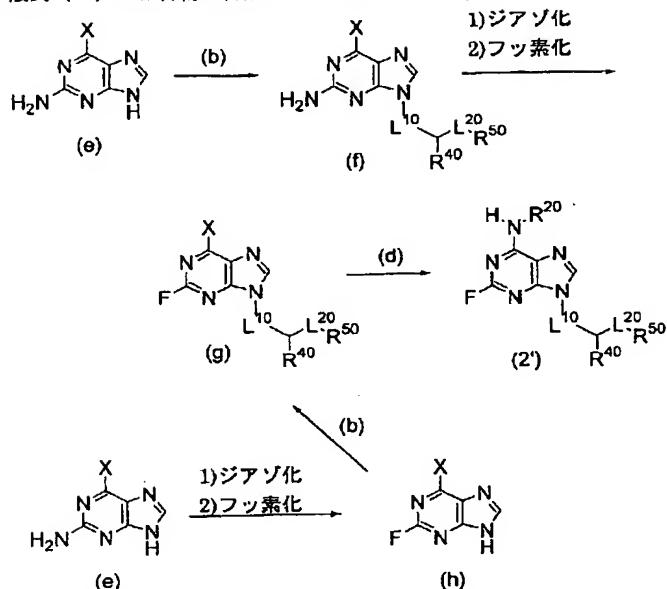
30 a) 等の方法 [J. Am. Chem. Soc., 80, p 5744~5752 (1958)]により得ることができる。次いで、得られたプリン化合物(c)をアミン化合物(d)と反応させることにより本発明の一般式(2)で表されるプリン誘導体を得ることができる。この反応は、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、エタノール、メタノール、ベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン(THF)等の溶媒中で行うことができる。

【0047】一般式(2)のプリン誘導体の合成ルート…(II)

【0048】

【化6】

一般式(1)の化合物の合成ルート(II)



【0049】上記合成ルート(II)の式は、一般式(2)のプリン誘導体において、R³⁰がフッ素原子である場合の合成ルートである。X、R²⁰、R⁴⁰、R⁵⁰、L¹⁰およびL²⁰は前記と同じ意味を有する。プリン化合物(f)は、プリン化合物(e)を化合物(b)と反応させることにより得られる。この反応は、合成ルート(I)に記載の反応と同様な方法が用いられる。得られたプリン化合物(f)に、水、DMF、THF等の溶媒中、亜硝酸ナトリウムを作用させジアゾ化した後、70%フッ化水素酸-ビリジン溶液、四フッ化ホウ素酸、テトラフルオロリシン酸、ヘキサフルオログリマニウム酸等のフッ素化剤を作用させた後、さらに水酸化ナトリウム等のア*

*ルカリを作用させることでプリン化合物(g)を得ることができる。プリン化合物(g)は、ジアゾ化およびフッ素化を先に実施することによりプリン化合物(h)を得た後、これに化合物(b)を作用させることによっても得ることができる。プリン化合物(g)にアミン化合物(d)を反応させることによって、一般式(2)で表されるプリン誘導体のうちR³⁰がフッ素原子である場合の本発明のプリン誘導体(2')を得ることができる。

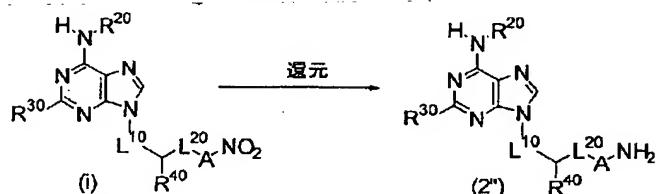
【0050】一般式(2)のプリン誘導体の合成ルート

…(III)

【0051】

【化7】

一般式(2)の化合物の合成ルート(III)



【0052】上記合成ルート(III)の式中、Aは環構成炭素原子の数が6～12のアリール基または複素環基を表し、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、L¹⁰およびL²⁰は前記と同じ意味を有する。一般式(2)で、R³⁰において、環構成炭素原子の数が6～12のアリール基または複素環基の置換基がアミノ基の場合は、ニトロ化合物(i)を、エタノール、酢酸エチル、メタノール、THF等の溶媒中、酸化白金、パラジウム炭素等を用いて接触還元することによって、本発明のプリン誘導体(2'')を得ること

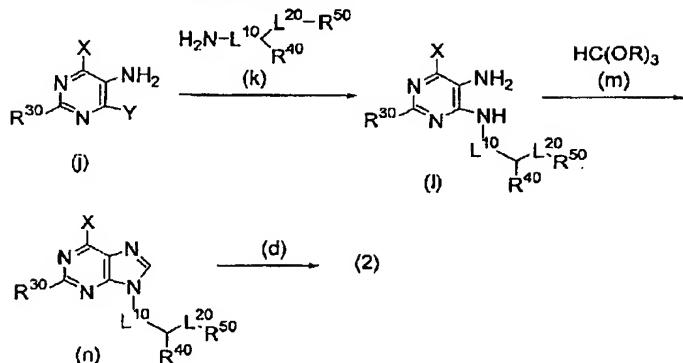
ことができる。また、ニトロ化合物(i)を酢酸中、鉄もしくは亜鉛により、またはエタノール中、塩化スズ(I)等により還元することによっても上記のプリン誘導体(2'')を得ることができる。

【0053】一般式(2)のプリン誘導体の合成ルート

…(IV)

【0054】

【化8】

15
一般式(2)の化合物の合成ルート(IV)

【0055】上記合成ルート(IV)の式中、Yはハロゲン原子を、Rは炭素原子数1~6のアルキル基を表す。X、R³⁰、R⁴⁰、R⁵⁰、L¹⁰およびL²⁰は前記と同じ意味を有する。ピリミジン化合物(j)にアミン化合物

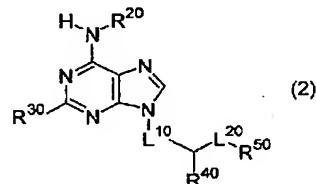
(k)を反応させて得られたピリミジン化合物(j)に、オルトキ酸エステル(m)を反応させ閉環することによってプリン化合物(n)を得ることができる。次い 20 で、これをアミン化合物(d)と反応させることにより本発明の一般式(2)で表されるプリン誘導体を得るこ とができる。

【0056】次に、一般式(2)で表されるプリン誘導体の代表化合物例を第1表(第1-1表、第1-2表お*

* よび第1-3表)に示す。但し、第1-1表および第1-2表において、L¹⁰およびL²⁰は共に単結合である。

【0057】

【化9】



【0058】

【表1】

第1-1表

化合物	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	製造例
1	CH ₃	CF ₃	H	2-キノリル	1
2	CH ₃	CF ₃	H	3-チエニル	2
3	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	3-アミノフェニル	
4	CH ₃	CF ₃	H	1-メチル-2-ペニソ-イミ-ソ-リル	5
5	CH ₃	CF ₃	H	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル	6
6	CH ₂	CF ₃	H	2-フリル	7
7	CH ₃	CF ₃	H	2-チエニル	8
8	CH ₃	CF ₃	H	8-キノリル	9
9	イソブチル	CF ₃	H	フェニル	19
10	CH ₃	CF ₃	H	3, 5-ジ- <i>t</i> -ブチル-4-ヒドロキシフェニル	22
11	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	2-チエニル	
12	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	2-ビリジル	
13	CH ₃	CF ₃	H	3-ビリジル	
14	CH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4-ビリジル	
15	CH ₃	CF ₃	H	5-(3-アミノ)チエニル	
16	CH ₃	CF ₃	H	5-(3-カルボキシル)チエニル	
17	CH ₃	CF ₃	H	5-(3-ジメチルアミノ)チエニル	
18	CH ₃	CF ₃	H	3-アミノフェニル	4
19	CH ₃	CF ₃	H	3-ジメチルアミノフェニル	21

【0059】

【表2】

第1-2表

化合物	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	製造例
20	CH ₃	F	H	フェニル	3
21	CH ₃	F	H	3-クロロフェニル	10
22	CH ₃	F	CH ₃	フェニル	11
23	CH ₃	F	H	3-ニトロフェニル	12
24	CH ₃	F	H	2-キノリル	
25	CH ₃	F	H	1-メチル-2-ヘンゾイミダゾリル	
26	CH ₃	F	H	1, 2, 3, 4-テトラヒドキノリン-2-イル	
27	CH ₃	F	H	2-フリル	
28	CH ₃	F	H	3-チエニル	
29	CH ₃	F	H	2-チエニル	
30	CH ₃	F	H	8-キノリル	
31	CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	2-チエニル	
32	CH ₂ CH ₃	F	H	2-ピリジル	
33	CH ₃	F	H	3-ピリジル	
34	CH ₃	F	CH ₂ CH ₃	4-ピリジル	
35	CH ₃	F	H	5-チアゾリル	
36	CH ₃	F	H	5-(3-カルボキシル)チエニル	
37	CH ₃	F	H	5-(3-ジメチルアミノ)チエニル	
38	CH ₃	F	H	3-アミノフェニル	
39	CH ₃	F	H	3-ジメチルアミノフェニル	
40	CH ₂ CH ₃	F	H	3-アミノフェニル	
41	CH ₃	F	H	3-カルボキシフェニル	

[0060]

【表3】

第1-3表

化合物	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	L ¹⁰	L ²⁰	製造例
42	CH ₂ Ph	CF ₃	H	2-フルオロフェニル	-	-	13
43	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	H	フェニル	-	-	15
44	フルフリル	CF ₃	H	フェニル	-	-	16
45	CH ₂ Ph	CF ₃	H	フェニル	-	-	18
46	CH ₃	CF ₃	H	4-ビ'フェニル	-	-	20
47	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	H	3-ジ'メチルアミノフェニル	-	-	
48	CH ₃	CF ₃	H	2-キノリル	CH ₂	CH ₂	
49	CH ₃	CF ₃	H	2-フルリル	CH ₂	-	
50	CH ₃	CF ₃	H	3-チエニル	CH ₂	-	
51	CH ₃	CF ₃	H	2-チエニル	CH ₂	-	
52	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	3-チエニル	CH ₂	-	
53	CH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃	2-チエニル	CH ₂	-	
54	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	2-チエニル	CH ₂ CH ₂	CH ₂	
55	CH ₂ Ph	CF ₃	CH ₃	2-チエニル	CH ₂ CH ₂	-	
56	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	CH ₃	3-チエニル	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
57	CH ₂ Ph	CF ₃	H	2-ビ'リジ'ル	-	-	
58	CH ₂ CH ₂ Ph	CF ₃	H	3-ビ'リジ'ル	CH ₂	CH ₂	
59	フルフリル	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4-ビ'リジ'ル	-	-	
60	CH ₂ Ph	CF ₃	H	5-チアゾ'リル	-	-	
61	CH ₃	CF ₃	H	5-ビ'リミジ'ル	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
62	CH ₃	CF ₃	H	5-(3-アミノ)チエニル	-	CH ₂	
63	CH ₂ Ph	CF ₃	H	5-(3-カルボ'キシル)チエニル	-	-	
64	CH ₃	CF ₃	H	5-(3-ジ'メチルアミノ)チエニル	CH ₂ CH ₂	-	
65	CH ₂ CH ₂ Ph	F	H	3-アミノフェニル	-	-	
66	フルフリル	F	H	3-ジ'メチルアミノフェニル	-	-	
67	3-ビ'リゾ'ルメチル	F	H	3-アミノフェニル	-	-	
68	CH ₂ CH ₂ OMe	F	H	3-ジ'メチルアミノフェニル	-	-	
69	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	CH ₃	3-チエニル	-	-	
70	CH ₃	CF ₃	H	5-チアゾ'リル	-	-	
71	CH ₃	CF ₃	H	5-ビ'リミジ'ル	-	-	
72	CH ₂ CH ₂ OMe	F	CH ₃	3-チエニル	-	-	
73	CH ₃	F	H	5-ビ'リミジ'ル	-	-	
74	CH ₃	F	H	5-(3-アミノ)チエニル	-	-	

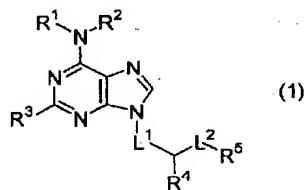
【0061】次に、一般式(1)で表されるプリン誘導体の代表化合物例を第2表に示す。なお、一般式(1)

と一般式(2)の双方に含まれるプリン誘導体について

ては、第1表にのみ例示した。

【0062】

【化10】



【0063】

【表4】

第2表

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	L ¹	L ²	製造例
75	CH ₃	H	CF ₃	H	1-ナフチル	—	—	14
76	CH ₃	H	CF ₃	H	2-ナフチル	—	—	17
77	CH ₃	H	H	H	フェニル	—	—	
78	CH ₃	H	H	H	フェニル	CH ₂	—	
79	CH ₃	H	H	H	フェニル	CH ₂	CH ₂	
80	CH ₃	CH ₃	H	H	フェニル	—	—	
81	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	フェニル	—	—	
82	CH ₃	H	H	H	2-チエニル	—	—	
83	CH ₃	H	H	H	3-チエニル	CH ₂	CH ₂	
84	CH ₃	H	CF ₃	H	フェニル	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
85	CH ₂ Ph	CH ₃	CF ₃	CH ₂	フェニル	—	—	
86	CH ₃	CH ₃	CF ₃	H	フェニル	CH ₂ CH ₂	—	
87	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CF ₃	CH ₂	フェニル	—	—	
88	CH ₃	H	Br	H	フェニル	—	—	
89	CH ₃	H	Br	H	フェニル	CH ₂	—	
90	CH ₃	H	Br	H	フェニル	CH ₂	CH ₂	
91	CH ₃	CH ₃	Br	H	フェニル	—	—	
92	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H	フェニル	—	—	
93	CH ₃	H	Cl	H	2-チエニル	—	—	
94	CH ₃	H	Cl	H	3-チエニル	CH ₂	CH ₂	
95	CH ₂ Ph	H	Cl	H	フェニル	—	—	
96	CH ₃	H	NO ₂	H	フェニル	—	—	
97	CH ₃	H	NO ₂	H	フェニル	CH ₂	—	
98	CH ₃	H	NO ₂	H	フェニル	CH ₂	CH ₂	
99	CH ₃	CH ₃	NO ₂	H	フェニル	—	—	
100	CH ₃	H	H	H	3-ニトロフェニル	—	—	
101	CH ₃	H	H	H	3-アミノフェニル	—	—	
102	CH ₃	H	H	H	3-ジ'メチルアミノフェニル	—	—	
103	CH ₃	H	H	H	3-カルボキシフェニル	—	—	
104	CH ₃	H	H	H	2-フルオロフェニル	—	—	

【0064】本発明の一般式(1)あるいは一般式(2)で表されるプリン誘導体は、いずれも常法に従ってその薬理学的に許容される塩への変換を行うことができる。かかる塩としては、例えば、塩酸塩、炭酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等の無機塩との酸付加塩、又は酢酸塩、ショウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

【0065】本発明の肝疾患治療剤は、ヒトに対して一般的な経口投与剤あるいは非経口投与剤(注射剤)として利用できる。本発明の肝疾患治療剤の薬効成分である一般式(1)で表されるプリン誘導体の製剤化のために、製剤の技術分野で通常の方法を利用することができます。剤型としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸滴剤、注射剤、坐薬などの一般的な剤型が利用でき

る。

【0066】上記の肝疾患治療剤の製造に際しては、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いることができる。賦形剤の例としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などを挙げることができる。崩壊剤の例としては、デンプン及びカルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)などを挙げることができる。結合剤の例としては、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)およびポリビニルビロリドン(PVP)などを挙げることができる。滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクなどを挙げることができる。

【0067】ヒトに対する投与量は、本発明の肝疾患治療剤の薬効成分である一般式(1)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の量として、注射剤の場合は、通常1日約0.5mg～100mgの範

囲の量が選ばれ、経口投与剤の場合は、通常1日約5mg～1000mgの範囲の量が選ばれる。

【0068】本発明の前記一般式(1)で表されるプリン誘導体は、必要によりインターフェロンやグリチルリチンなどのような公知の肝疾患治療剤の薬効成分と併用する形で肝疾患治療剤とすることもできる。

【0069】

【実施例】[薬理試験1]コンカナバリンA(Con. A)により誘発されるマウス肝障害モデルにおける肝臓障害抑制作用の評価[Con. A: GPT阻害%(30mg/kg, p. o.)]

【0070】(試験方法)2.5mg/mLのCon. Aの生理食塩水溶液、BALB/Cマウス(日本チャールス・リバー(株)製の17～22g雌:日本生物材料センターから入手したもの)に12.5mg/kgの割合で尾静脈より投与し、24時間経過後に、腹部大静脈より採血し、採血した血液を遠心分離して、血漿を得た。血漿中のGPT(トランスアミナーゼ)量の測定は、オートセラALT(第一化学薬品(株)製)を用いた酵素法により自動分析装置(7060型、日立製作所(株)製)を用いて行った。被検化合物(30mg/kg)は、1%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁し、Con. A投与の1時間前に経口投与した。コントロールとしては、1%メチルセルロース水溶液を用いた。

【0071】[薬理試験2]リポポリサッカライド-ガラクトサミン誘発マウス肝臓障害モデルにおける肝臓障

10

20

【0072】(試験方法)5週令のBALB/C系雄性マウス(日本チャールス・リバー(株)製)を、一群6匹として用い、これらにD-ガラクトサミン(700mg/kg)の水溶液を腹腔内投与し、次いでリポポリサッカライド(3μg/kg)の生理食塩水溶液を尾静脈より投与し、8時間経過後に、エーテル麻酔下で腹部大静脈より採血し、採血した血液を遠心分離して、血漿を得た。血漿中のトランスアミナーゼ(GPT)の量の測定はオートセラALT(第一化学薬品(株)製)を用いた酵素法により、自動分析装置(7060型、日立製作所(株)製)にて行った。被検物質(30mg/kg)は、1%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁し、D-ガラクトサミンおよびリポポリサッカライド投与の1時間前に経口投与した。コントロールとしては、1%メチルセルロース水溶液を用いた。

【0073】(試験結果)後述する製造例の化合物の内のいくつかの化合物についての試験結果を下記の第3表に示す。なお、抑制率は、下記の式により算出した値である。

【0074】抑制率(%) = [(コントロール群のGPT値の平均値) - (被検化合物投与群のGPT値の平均値)] / [コントロール群のGPT値の平均値] × 100

【0075】
【表5】

第3表

被検化合物	GPT阻害率%(30mg/kg, p. o.)	
	Con. A	LPS-GaIN
化合物2	80.2	--
化合物6	53.3	--
化合物7	74.4	86.8
化合物10	47.7	--
化合物18	58.8	--
化合物19	49.0	--
化合物20	74.6	--
化合物21	57.9	--
化合物22	60.0	--
化合物23	91.4	92.7
化合物46	58.0	--

【0076】第3表より、一般式(1)で表されるプリン誘導体が、コンカナバリンAにより誘発される肝臓障害およびリポポリサッカライド-ガラクトサミンにより誘発される肝臓障害に対して、強力にGPTの逸脱抑制をすることが確認された。

【0077】[毒性試験]BALB/C系雌マウス(1

50

7～24g、日本チャールズリバー(株)製)に被検化合物を強制経口投与し、投与後7日までの死亡状況を観察した。被検化合物は、1%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁し、10mL/kgの容量で投与した。

【0078】毒性試験結果を第4表に示す。

【0079】

【表6】

第4表

被検化合物	投与量-死亡状況(死亡匹数/投与匹数)
化合物2	1000 mg/kg - (0/3)
化合物7	500 mg/kg - (0/3)
化合物18	500 mg/kg - (0/1)
化合物19	500 mg/kg - (0/3)

【0080】従って、本発明の一般式(1)に含まれる第4表のプリン誘導体は、安全性が高いことが明らかとなった。

【0081】尚、第3表および第4表中の被検化合物は、下記のプリン誘導体を意味する。これらの化合物の製造例あるいは物性データは後述する。

化合物2: 6-(メチルアミノ)-9-(3-チエニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物6: 6-(メチルアミノ)-9-(フルフリル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物7: 6-(メチルアミノ)-9-(2-チエニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物10: 6-(メチルアミノ)-9-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物18: 6-(メチルアミノ)-9-(3-アミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物19: 6-(メチルアミノ)-9-(3-ジメチルアミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物20: 9-ベンジル-6-(メチルアミノ)-2-フルオロプリン

化合物21: 9-(3-クロロベンジル)-6-(メチルアミノ)-2-フルオロプリン

化合物22: 2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-9-(α -メチルベンジル)プリン

化合物23: 2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)プリン

化合物46: 6-(メチルアミノ)-9-(4-フェニルベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

【0082】【製造例1】6-(メチルアミノ)-9-(2-キノリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物1)

1) 6-クロロ-9-(2-キノリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリンの製造

ギナー・ソラーラ(Giner-Sorala)らの方法[J. Am. Chem. Soc. 80, p5744~5752(1958)]に従い合成した6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)プリン(500 mg, 2.25ミリモル)をDMF(10 mL)に溶解させた後、炭

酸カリウム(465 mg, 3.37ミリモル)および2-(クロロメチル)キノリン(598 mg, 3.37ミリモル)を加え20時間室温にて攪拌した。反応終了を確認した後、水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を分取した後、水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1; 体積比)にて精製することで微黄白色粉末である表題化合物390 mgを得た。(収率49%)

【0083】¹H-NMR(CDCl₃) δ :

5.81(2H, s)

7.49(1H, d, J=8 Hz)

7.57(1H, t, J=8 Hz)

7.74(1H, t, J=8 Hz)

7.83(1H, d, J=8 Hz)

8.00(1H, d, J=9 Hz)

8.20(1H, d, J=9 Hz)

8.64(1H, s)

【0084】2) 6-(メチルアミノ)-9-(2-キノリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリンの製造

上記1)で得た6-クロロ-9-(2-キノリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(380 mg, 1.08ミリモル)をエタノール4 mLに溶解させた後、室温にて40%モノメチルアミン水溶液(0.5 mL)を加えた。室温にて20時間攪拌した後、水(10 mL)を加えた。析出した結晶を濾取した後、水で洗浄し、さらに3時間減圧乾燥することで白色粉末である標題化合物310 mgを得た。(収率80%)

【0085】mp: 206~208°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

3.25(3H, b s)

5.69(2H, s)

5.85(1H, b s)

7.42(1H, d, J=8 Hz)

7.56(1H, t, J=8 Hz)

7.74(1H, t, J=8 Hz)

7.80(1H, d, J=8 Hz)

8.04(1H, d, J=9 Hz)

8.10(1H, s)

8. 14 (1H, d, J = 9 Hz)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3250, 1640, 1600, 1550, 1490, 1440, 1420, 1380, 1280, 1220, 1200, 1130, 980, 940, 820, 760, 740, 640.

【0086】[製造例2] 6-(メチルアミノ)-9-(3-チエニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物2)

6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ブリン(300 mg, 1.35ミリモル)をDMF 10 mLに溶解させた後、炭酸カリウム(280 mg, 2.03ミリモル)、3-(プロモメチル)チオフェン(713 mg, 4.05ミリモル)を加え20時間室温にて搅拌した。原料の消失を確認した後、水および酢酸エチルを加え酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を分取し水で洗净後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1; 体積比)にて精製することで黄色油状物である6-クロロ-9-(3-チエニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(180 mg)を粗体として得た。この粗体(180 mg)をエタノール(4 mL)に溶解させた後、40%モノメチルアミン水溶液(0.3 mL)を加えた。室温にて20時間搅拌した後、水(10 mL)を加え析出した結晶を濾取しさらに水で洗净した。続いてこの粗結晶をエタノール(1 mL)に溶解させた後、水(2 mL)をゆっくり加えた。析出した結晶を濾取した後、5時間減圧乾燥することで白色粉末である標題化合物80 mgを得た。(2工程収率19%)

【0087】mp : 162~166°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

3. 24 (3H, b s)

5. 39 (2H, s)

5. 85 (1H, b s)

7. 06 (1H, d d, J = 1, 5 Hz)

7. 29 (1H, d d, J = 1, 3 Hz)

7. 33 (1H, d d, J = 3, 5 Hz)

7. 79 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3300, 1640, 1500,

0, 1440, 1350, 1340, 1290, 1250,

0, 1220, 1190, 1120, 990, 940,

930, 800, 760, 740, 700, 640.

【0088】[製造例3] 9-ベンジル-2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-ブリン(化合物20)

1) 9-ベンジル-6-クロロ-2-フルオロブリン-2-アミノ-6-クロロブリン(2.00 g, 11.8ミリモル)をDMF(30 mL)に溶解させた後、炭酸カリウム(2.44 g, 17.7ミリモル)およびベンジルブロミド(2.10 mL, 17.7ミリモル)を加え40時間室温にて搅拌した。反応溶液に水(100 mL)

を加えさらに一時間搅拌した後、析出した結晶を濾取し、水で洗净し一晩風乾した。この粗結晶(2.30 g)を4.8%テトラフルオロホウ酸水溶液(30 mL)に懸濁させ、外温を-20°Cとした後、0.3Mの亜硝酸ナトリウム水溶液(50 mL)を40分間で滴下した。同条件にてさらに20分間搅拌した後、一旦、室温にもどし30分間搅拌した。再び-20°Cに戻し10N水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり加え中和した後、反応溶液に、水および酢酸エチルを加え酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を分取し水で洗净後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1; 体積比)にて精製することで無色油状物である標題化合物680 mgを得た。(二工程収率27%)

【0089】

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

5. 39 (2H, s)

7. 30~7. 40 (5H, m)

8. 06 (1H, s)

20 【0090】2) 6-(メチルアミノ)-9-ベンジル-2-フルオロブリン

上記1)で得た9-ベンジル-6-クロロ-2-フルオロブリン(640 mg, 2.43ミリモル)をエタノール3 mLに溶解させた後、40%モノメチルアミン水溶液(0.64 mL)を加えた。室温にて1時間搅拌した後、水および酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を2N塩酸水溶液で水層が中和するまで洗净した後、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1; 体積比)にて精製することにより白色粉末である標題化合物210 mgを得た。(収率30%)

【0091】mp : 140~141°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

3. 18 (3H, b s)

5. 28 (2H, s)

5. 92 (1H, b s)

7. 20~7. 40 (5H, m)

7. 64 (1H, s)

40 IR (KBr) cm⁻¹ : 3250, 1660, 1580,

0, 1540, 1500, 1450, 1390, 1360,

0, 1340, 1240, 1160, 1000, 780,

0, 720, 690, 640, 600.

【0092】[製造例4] 6-(メチルアミノ)-9-(3-アミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物18)

1) 6-クロロ-9-(3-ニトロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン

製造例3の1)と同様な方法により上記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

5. 62 (2H, s)
 7. 61 (1H, t, J = 8 Hz)
 7. 71 (1H, d, J = 8 Hz)
 8. 24~8. 27 (2H, m)
 8. 31 (1H, s)
 【0093】2) 6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン
 製造例3の2)と同様な方法により上記化合物を得た。
 mp : 163~169°C
¹H-NMR (CDCl₃) δ :
 3. 24 (3H, b s)
 5. 50 (2H, s)
 5. 93 (1H, b s)
 7. 55 (1H, t, J = 8 Hz)
 7. 68 (1H, d, J = 8 Hz)
 7. 85 (1H, s)
 8. 20~8. 21 (2H, m)
 【0094】3) 6-(メチルアミノ)-9-(3-アミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン
 6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン (2. 70 g, 7. 66 ミリモル) をジオキサン (5.4 mL) に懸濁し、10%Pd/C (4.40 mg) を加えて水素気流下、室温で14時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して白色結晶の標題化合物 (1. 60 g)を得た。(収率65%)

【0095】mp : 180. 5~182. 5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ :
 3. 24 (3H, b s)
 3. 70 (2H, b s)
 5. 28 (2H, s)
 5. 91 (1H, b s)
 6. 59 (1H, b s)
 6. 63 (1H, d d, J = 2, 8 Hz)
 6. 69 (1H, b d, J = 8 Hz)
 7. 13 (1H, t, J = 8 Hz)
 7. 78 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹ : 3457, 1655, 1626, 1577, 1551, 1491, 1466, 1437, 1400, 1379, 1350, 1286, 1242, 1225, 1198, 1124, 987, 935, 800, 785, 766, 713, 692, 646.
 【0096】【製造例5】6-(メチルアミノ)-9-(1-メチル-2-ベンゾイミダゾリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物4)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(1-メチル-2-ベンゾイミダゾリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン

30
¹H-NMR (CDCl₃) δ :
 3. 98 (3H, s)
 5. 80 (2H, s)
 7. 30~7. 40 (3H, m)
 7. 75 (1H, d d, J = 2, 9 Hz)
 8. 63 (1H, s)
 【0097】2) 6-(メチルアミノ)-9-(1-メチル-2-ベンゾイミダゾリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン
 10 mp : 210~220°C
¹H-NMR (CDCl₃) δ :
 3. 22 (3H, b r)
 3. 94 (3H, s)
 5. 68 (2H, s)
 5. 93 (1H, b r)
 7. 30~7. 40 (3H, m)
 7. 75 (1H, d d, J = 2, 9 Hz)
 8. 12 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹ : 3250, 1690, 1540, 1480, 1440, 1400, 1370, 1340, 1290, 1230, 1180, 1120, 930, 740, 630.
 【0098】【製造例6】6-(メチルアミノ)-9-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物5)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ :
 1. 60~1. 80 (1H, m)
 30 1. 90~2. 10 (1H, m)
 3. 80~3. 90 (1H, m)
 3. 24 (3H, b s)
 4. 24 (1H, d d, J = 7, 14 Hz)
 4. 40 (1H, d d, J = 4, 14 Hz)
 4. 44 (1H, b r)
 5. 92 (1H, b r)
 6. 47 (1H, d, J = 8 Hz)
 6. 63 (1H, t, J = 8 Hz)
 6. 70~7. 10 (2H, m)
 40 7. 84 (1H, s)
 【0099】【製造例7】9-(フルフリル)-6-(メチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物6)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
 1) 6-クロロ-9-(フルフリル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン
¹H-NMR (CDCl₃) δ :
 5. 50 (2H, s)
 6. 40 (1H, t, J = 2 Hz)
 50 6. 55 (1H, d, J = 2 Hz)

31

7. 43 (1H, d, J = 2 Hz)
 8. 31 (1H, s)
 【0100】 9- (フルフリル) - 6- (メチルアミノ) - 2- (トリフルオロメチル) ブリン
 mp : 158~162°C
¹ H-NMR (CDCl₃) δ :
 3. 23 (3H, br s)
 5. 37 (2H, s)
 5. 85 (1H, br)
 6. 37 (1H, t, J = 2 Hz)
 6. 46 (1H, d, J = 2 Hz)
 7. 41 (1H, d, J = 2 Hz)
 7. 86 (1H, s)
 【0101】 [製造例8] 6- (メチルアミノ) - 9- (2-チエニルメチル) - 2- (トリフルオロメチル) ブリン (化合物7)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
 1) 6- クロロ-9- (2-チエニルメチル) - 2- (トリフルオロメチル) ブリン
¹ H-NMR (CDCl₃) δ :
 5. 69 (2H, s)
 7. 03 (1H, dd, J = 4, 5 Hz)
 7. 22 (1H, bd)
 7. 35 (1H, dd, J = 1, 5 Hz)
 8. 28 (1H, s)
 【0102】 2) 6- (メチルアミノ) - 9- (2-チエニルメチル) - 2- (トリフルオロメチル) ブリン
 mp : 154~156°C
¹ H-NMR (CDCl₃) δ :
 3. 23 (3H, br s)
 5. 55 (2H, s)
 5. 87 (1H, br s)
 6. 99 (1H, dd, J = 4, 5 Hz)
 7. 15 (1H, dd, J = 1, 4 Hz)
 7. 30 (1H, dd, J = 1, 5 Hz)
 7. 83 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹ : 3294, 1649, 1581, 1549, 1491, 1443, 1400, 1371, 1354, 1325, 1286, 1221, 1198, 1130, 1039, 984, 928, 854, 800, 708.
 【0103】 [製造例9] 6- (メチルアミノ) - 9- (8-キノリルメチル) - 2- (トリフルオロメチル) ブリン (化合物8)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
 1) 6- クロロ-9- (8-キノリルメチル) - 2- (トリフルオロメチル) ブリン
¹ H-NMR (CDCl₃) δ :
 6. 13 (2H, s)
 7. 48 (1H, dd, J = 4, 8 Hz)

32

7. 55 (1H, t, J = 8 Hz)
 7. 84 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)
 7. 98 (1H, d, J = 7 Hz)
 8. 19 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)
 8. 80 (1H, s)
 8. 99 (1H, dd, J = 1, 4 Hz)
 【0104】 2) 6- (メチルアミノ) - 9- (8-キノリルメチル) - 2- (トリフルオロメチル) ブリン
 mp : 194~197°C
 10) ¹ H-NMR (CDCl₃) δ :
 3. 21 (3H, br s)
 5. 82 (1H, br s)
 6. 06 (2H, s)
 7. 46 (1H, dd, J = 4, 8 Hz)
 7. 51 (1H, dd, J = 7, 8 Hz)
 7. 80 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)
 7. 85 (1H, d, J = 7 Hz)
 8. 17 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)
 8. 24 (1H, s)
 20) 8. 99 (1H, dd, J = 1, 4 Hz)
 IR (KBr) cm⁻¹ : 3282, 1630, 1500, 1441, 1402, 1373, 1335, 1288, 1221, 1203, 1165, 1144, 1099, 1076, 985, 931, 876, 823, 789, 768, 710, 648, 575, 532.
 【0105】 [製造例10] 6- (メチルアミノ) - 9- (3-クロロベンジル) - 2- フルオロブリン (化合物21)
 製造例3と同様な方法により標題化合物を得た。
 30) 1) 6- クロロ-9- (3-クロロベンジル) - 2- フルオロブリン
¹ H-NMR (CDCl₃) δ :
 5. 36 (2H, s)
 7. 20 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)
 7. 30~7. 40 (3H, m)
 8. 07 (1H, s)
 【0106】 2) 6- (メチルアミノ) - 9- (3-クロロベンジル) - 2- フルオロブリン
 mp : 156°C
 40) ¹ H-NMR (CDCl₃) δ :
 3. 18 (3H, br s)
 5. 30 (2H, s)
 5. 94 (1H, br s)
 7. 16 (1H, d, J = 6 Hz)
 7. 20~7. 40 (3H, m)
 7. 65 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹ : 3350, 1650, 1600, 1580, 1550, 1500, 1470, 1380, 1360, 1340, 1280, 1240, 1160, 1100, 1000, 980, 960, 870, 8

30, 780, 760, 450, 730, 690, 640.

【0107】[製造例11] 6-(メチルアミノ)-9-(α -メチルベンジル)-2-フルオロブリン(化合物22)

製造例3と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(α -メチルベンジル)-2-アミノブリン

1 H-NMR (CDCl₃) δ :

1. 95 (3H, d, J = 7 Hz)

5. 10 (2H, bs)

5. 77 (1H, q, J = 7 Hz)

7. 29~7. 39 (5H, m)

7. 76 (1H, s)

【0108】2) 6-クロロ-9-(α -メチルベンジル)-2-フルオロブリン

1 H-NMR (CDCl₃) δ :

2. 02 (3H, d, J = 7 Hz)

5. 89 (1H, q, J = 7 Hz)

7. 34~7. 43 (5H, m)

8. 06 (1H, s)

【0109】3) 6-(メチルアミノ)-9-(α -メチルベンジル)-2-フルオロブリン

mp : 112~116°C

1 H-NMR (CDCl₃) δ :

1. 95 (3H, d, J = 7 Hz)

3. 16 (3H, bs)

5. 81 (1H, q, J = 7 Hz)

6. 00 (1H, bs)

7. 30~7. 39 (5H, m)

7. 65 (1H, s)

【0110】[製造例12] 2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)ブリン(化合物23)

製造例3と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(3-ニトロベンジル)-2-フルオロブリン

1 H-NMR (CDCl₃) δ :

5. 51 (2H, s)

7. 61 (1H, t, J = 8 Hz)

7. 66 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)

8. 14 (1H, s)

8. 20~8. 30 (2H, m)

【0111】2) 2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)ブリン

mp : 216~218°C

1 H-NMR (CDCl₃) δ :

3. 19 (3H, bs)

5. 40 (2H, s)

6. 01 (1H, bs)

7. 56 (1H, t, J = 8 Hz)

7. 64 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)

7. 71 (1H, s)

8. 14 (1H, d, J = 2 Hz)

8. 19 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3350, 1650, 160

0, 1580, 1550, 1500, 1470, 138

0, 1360, 1340, 1280, 1240, 116

0, 1100, 1000, 980, 960, 870, 8

0, 30, 780, 760, 450, 730, 690, 64

0.

【0112】[製造例13] 9-(2-フルオロベンジル)-6-(ベンジルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物42)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

mp : 157~160°C

1 H-NMR (CDCl₃) δ :

4. 86 (2H, bs)

5. 43 (2H, s)

20 6. 20 (1H, bs)

7. 00~7. 20 (2H, m)

7. 30~7. 50 (7H, m)

7. 86 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3270, 1610, 158

0, 1480, 1450, 1370, 1350, 128

0, 1220, 1200, 1150, 1100, 107

0, 940, 760, 740.

【0113】[製造例14] 6-(メチルアミノ)-9-(1-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物75)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(1-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン

1 H-NMR (CDCl₃) δ :

5. 94 (2H, s)

7. 49~7. 60 (4H, m)

7. 92~7. 98 (3H, m)

8. 05 (1H, s)

【0114】2) 6-(メチルアミノ)-9-(1-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン

mp : 187~190°C

1 H-NMR (CDCl₃) δ :

3. 23 (3H, bs)

5. 83 (2H, s)

5. 88 (1H, bs)

7. 44~7. 60 (4H, m)

7. 61 (1H, s)

7. 89~8. 02 (3H, m)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3298, 1655, 154

50 7, 1491, 1443, 1396, 1375, 134

6, 1288, 1227, 1200, 1119, 98
 0, 945, 924, 798, 779, 739, 70
 8, 648, 633, 496.
 【0115】〔製造例15〕9-ベンジル-6-(2-メトキシエチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物43)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
 mp: 147~148°C
¹H-NMR (CDCl₃) δ:
 3. 39 (3H, s)
 3. 63 (2H, t, J=5Hz)
 3. 89 (2H, bs)
 5. 38 (2H, s)
 6. 24 (1H, br)
 7. 30~7. 40 (5H, m)
 7. 79 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹: 3500, 1620, 158
 0, 1540, 1480, 1450, 1440, 141
 0, 1380, 1350, 1280, 1240, 122
 0, 1180, 1150, 1120, 1100, 100
 0, 960, 940, 800, 740, 720, 70
 0, 640, 540.
 【0116】〔製造例16〕6-(フルフリルアミノ)-9-ベンジル-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物44)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
 mp: 122~123°C
¹H-NMR (CDCl₃) δ:
 4. 87 (2H, bs)
 5. 39 (2H, s)
 6. 21 (1H, bs)
 6. 30~6. 40 (2H, m)
 7. 30~7. 40 (6H, m)
 7. 79 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹: 3250, 1620, 157
 0, 1480, 1440, 1410, 1390, 138
 0, 1340, 1280, 1240, 1220, 119
 0, 1150, 1080, 1000, 930, 820,
 800, 760, 730, 700, 640, 600, 5
 40.
 【0117】〔製造例17〕6-(メチルアミノ)-9-(2-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物76)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
 1) 6-クロロ-9-(2-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン
¹H-NMR (CDCl₃) δ:
 5. 55 (2H, s)
 7. 41 (1H, dd, J=2, 8Hz)
 7. 52~7. 56 (2H, m)

7. 82~7. 89 (4H, m)
 8. 25 (1H, s)
 【0118】2) 6-(メチルアミノ)-9-(2-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン
 mp: 173~175°C
¹H-NMR (CDCl₃) δ:
 3. 25 (3H, bs)
 5. 55 (2H, s)
 5. 88 (1H, bs)
 10 7. 40 (1H, dd, J=2, 8Hz)
 7. 48~7. 53 (2H, m)
 7. 78~7. 85 (5H, m)
 IR (KBr) cm⁻¹: 3290, 1655, 154
 7, 1491, 1443, 1377, 1340, 128
 8, 1236, 1223, 1196, 1122, 98
 2, 931, 800, 777, 762, 742, 63
 4.
 【0119】〔製造例18〕6-(ベンジルアミノ)-9-ベンジル-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物45)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ:
 4. 87 (2H, bs)
 5. 39 (2H, s)
 6. 21 (1H, bs)
 7. 20~7. 40 (10H, m)
 7. 76 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹: 3270, 1610, 158
 0, 1480, 1450, 1370, 1350, 128
 30 0, 1220, 1200, 1150, 1100, 107
 0, 940, 760, 740.
 【0120】〔製造例19〕6-(イソブチルアミノ)-9-ベンジル-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物9)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ:
 1. 01 (3H, d, J=6Hz)
 1. 90~2. 10 (1H, m)
 4. 87 (2H, bs)
 40 5. 38 (2H, s)
 5. 93 (1H, bs)
 7. 30~7. 40 (5H, m)
 7. 70 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹: 3270, 1610, 158
 0, 1480, 1450, 1370, 1350, 128
 0, 1220, 1200, 1150, 1100, 107
 0, 940, 760, 740.
 【0121】〔製造例20〕6-(メチルアミノ)-9-(4-フェニルベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物46)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(4-フェニルベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

5. 54 (2H, s)

7. 35~7. 63 (9H, m)

8. 26 (1H, s)

【0122】 6-(メチルアミノ)-9-(4-フェニルベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ブリン

mp: 187~189°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

3. 24 (3H, b s)

5. 43 (2H, s)

5. 87 (1H, b s)

7. 34~7. 59 (9H, m)

7. 82 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3304, 1635, 148

9. 1439, 1377, 1340, 1282, 122

5. 1194, 1122, 985, 928, 800, 7

52, 725, 696, 644.

【0123】 [製造例21] 6-(メチルアミノ)-9-[(3-ジメチルアミノ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物19)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-[(3-ジメチルアミノ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ブリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

2. 94 (6H, s)

5. 41 (2H, s)

6. 64 (1H, b d, J=8Hz)

6. 70 (1H, d d, J=2, 8Hz)

6. 75 (1H, t, J=2Hz)

7. 23 (1H, t, J=8Hz)

8. 22 (1H, s)

【0124】 2) 6-(メチルアミノ)-9-[(3-ジメチルアミノ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ブリン

mp: 161~165°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

2. 92 (6H, s)

3. 24 (3H, b s)

5. 31 (2H, s)

5. 84 (1H, b s)

* 6. 63 (1H, b d, J=8Hz)

6. 67 (1H, d d, J=2, 8Hz)

6. 77 (1H, b s)

7. 20 (1H, t, J=8Hz)

7. 79 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3292, 1647, 160
8, 1500, 1439, 1356, 1282, 122
3, 1194, 1126, 1003, 930, 860,
800, 754, 735, 712, 650.

10) 【0125】 [製造例22] 6-(メチルアミノ)-9-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ブリン(化合物10)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ブリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1. 41 (18H, s)

20) 5. 38 (2H, s)

7. 27 (2H, s)

8. 25 (1H, s)

【0126】 2) 6-(メチルアミノ)-9-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ブリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1. 41 (18H, s)

3. 23 (3H, b s)

5. 26 (2H, s)

30) 5. 29 (1H, s)

6. 00 (1H, b s)

7. 26 (2H, s)

7. 80 (1H, s)

【0127】

【発明の効果】本発明の一般式(1)で表されるブリン誘導体が、有用な肝疾患モデルとされているコンカナバリンAにより誘発されるマウス肝臓障害モデルにおいて、優れたトランスアミナーゼ活性上昇抑制作用を示し、また、D-ガラクトサミン誘発肝障害モデルにおいても有意な抑制作用を示した。従って、本発明のブリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、例えばC型肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変などの肝臓疾患の治療剤として特に有用である。

*

フロントページの続き

(72)発明者 遠藤 剛

埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ

株式会社三郷研成寮

(72)発明者 小林 正

東京都国分寺市東恋ヶ窪2-33-14-311

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-072773

(43)Date of publication of application : 07.03.2000

(51)Int.Cl.

C07D473/34
A61P 1/16
C07D473/40

(21)Application number : 10-259261

(71)Applicant : ZERIA PHARMACEUT CO LTD
NIPPON CHEMIPHAR CO LTD

(22)Date of filing : 28.08.1998

(72)Inventor : SAKUMA SHOGO

ENDO TAKESHI

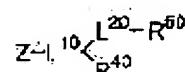
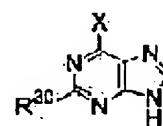
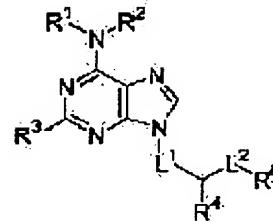
KOBAYASHI TADASHI

(54) PURINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine which does not have serious side effects, exhibits a remarkable effect even in oral administration, and is useful against hepatitis C and so on by incorporating a specific purine derivative as an active ingredient.

SOLUTION: This medicine contains, as an active ingredient, a purine derivative shown by formula I [R1 and R2 are each H, (CH₂)_nR₆ (R₆ is H, a 1-6C alkyl, or the like; (n) is 1-6), or the like; R₃ is H, a halogen or the like; R₄ is H or a 1-6C alkyl; R₅ is a 1-6C alkyl, an alkoxy or the like; L₁ and L₂ are each a single bond, a 1-6C alkylene or the like] or a pharmacologically acceptable salt thereof [e.g. 6-(methylamino)-9-(2-quinolylmethyl)-2-(trifluoromethyl) purine]. The former derivative, for example, is obtained by reacting a compound shown by formula II with a compound shown by formula III in the presence of a base such as potassium carbonate in a solvent such as dimethylformamide. When administered by injection, the former compound is administered at a dose of about 0.5-100 mg/day.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the

examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

YTH TRANSLATION
JP (A) 2000-72773, Tables and Compounds

Table 1 - 1

Compound	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	Manufacturing Example
1	CH ₃	CF ₃	H	2- quinolyl	1
2	CH ₃	CF ₃	H	3- thiaryl	2
3	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	3- amino phenyl	
4	CH ₃	CF ₃	H	1- methyl- 2- benzo- imidazolyl	5
5	CH ₃	CF ₃	H	1, 2, 3, 4- tetra- hydro- quinoline- 2- yl	6
6	CH ₃	CF ₃	H	2- furyl	7
7	CH ₃	CF ₃	H	2- thiaryl	8
8	CH ₃	CF ₃	H	8- quinolyl	9
9	iso- butyl	CF ₃	H	phenyl	19
10	CH ₃	CF ₃	H	3, 5- di- t- butyl- 4- hydroxy phenyl	22
11	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	2- thiaryl	
12	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	2- pyridyl	
13	CH ₃	CF ₃	H	3- pyridyl	
14	CH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4- pyridyl	
15	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- amino) thiaryl	
16	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- carboxyl) thiaryl	
17	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- dimethyl amino) thiaryl	
18	CH ₃	CF ₃	H	3- amino phenyl	4
19	CH ₃	CF ₃	H	3- dimethyl amino phenyl	21

Table 1-2

Compound	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	Manufacturing Example
20	CH ₃	F	H	phenyl	3
21	CH ₃	F	H	3- chloro phenyl	10
22	CH ₃	F	CH ₃	phenyl	11
23	CH ₃	F	H	3- nitro phenyl	12
24	CH ₃	F	H	2- quinolyl	
25	CH ₃	F	H	1- methyl- 2- benzoimidazolyl	
26	CH ₃	F	H	1, 2, 3, 4- tetra- hydro- quinoline- 2- yl	
27	CH ₃	F	H	2- furyl	
28	CH ₃	F	H	3- thiaryl	
29	CH ₃	F	H	2- thiaryl	
30	CH ₃	F	H	8- quinolyl	
31	CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	2- thiaryl	
32	CH ₂ CH ₃	F	H	2- pyridyl	
33	CH ₃	F	H	3- pyridyl	
34	CH ₃	F	CH ₂ CH ₃	4- pyridyl	
35	CH ₃	F	H	5- thiazolyl	
36	CH ₃	F	H	5- (3- carboxyl) thiaryl	
37	CH ₃	F	H	5- (3- dimethyl amino) thiaryl	
38	CH ₃	F	H	3- amino phenyl	
39	CH ₃	F	H	3- dimethyl amino phenyl	
40	CH ₂ CH ₃	F	H	3- amino phenyl	
41	CH ₃	F	H	3- carboxy phenyl	

YTH TRANSLATION
JP (A) 2000-72773, Tables and Compounds

Table 1-3

Compound	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	L ¹⁰	L ²⁰	Mf. Ex.
42	CH ₃ Ph	CF ₃	H	2- fluoro phenyl	-	-	13
43	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	H	phenyl	-	-	15
44	furfuryl	CF ₃	H	phenyl	-	-	16
45	CH ₃ Ph	CF ₃	H	phenyl	-	-	18
46	CH ₃	CF ₃	H	4- biphenyl	-	-	20
47	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	H	3- dimethyl amino phenyl	-	-	
48	CH ₃	CF ₃	H	2- quinolyl	CH ₂	CH ₂	
49	CH ₃	CF ₃	H	2- furyl	CH ₂	-	
50	CH ₃	CF ₃	H	3- thiienyl	CH ₂	-	
51	CH ₃	CF ₃	H	2- thiienyl	CH ₂	-	
52	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	3- thiienyl	CH ₂	-	
53	CH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃	2- thiienyl	CH ₂	-	
54	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	2- thiienyl	CH ₂ CH ₂	CH ₂	
55	CH ₃ Ph	CF ₃	CH ₃	2- thiienyl	CH ₂ CH ₂	-	
56	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	CH ₃	3- thiienyl	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
57	CH ₃ Ph	CF ₃	H	2- pyridyl	-	-	
58	CH ₂ CH ₂ Ph	CF ₃	H	3- pyridyl	CH ₂	CH ₂	
59	furfuryl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4- pyridyl	-	-	
60	CH ₃ Ph	CF ₃	H	5- thiazolyl	-	-	
61	CH ₃	CF ₃	H	5- pyrimidyl	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
62	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- amino) thiienyl	-	CH ₂	
63	CH ₃ Ph	CF ₃	H	5- (3- carboxyl) thiienyl	-	-	
64	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- dimethyl amino) thiienyl	CH ₂ CH ₂	-	
65	CH ₂ CH ₂ Ph	F	H	3- amino phenyl	-	-	
66	furfuryl	F	H	3- dimethyl amino phenyl	-	-	
67	3- pyridyl methyl	F	H	3- amino phenyl	-	-	
68	CH ₂ CH ₂ OMe	F	H	3- dimethyl amino phenyl	-	-	
69	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	CH ₃	3- thiienyl	-	-	
70	CH ₃	CF ₃	H	5- thiazolyl	-	-	
71	CH ₃	CF ₃	H	5- pyrimidyl	-	-	
72	CH ₂ CH ₂ OMe	F	CH ₃	3- thiienyl	-	-	
73	CH ₃	F	H	5- pyrimidyl	-	-	
74	CH ₃	F	H	5- (3- amino) thiienyl	-	-	

YTH TRANSLATION
JP (A) 2000-72773, Tables and Compounds

Table 4

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	L ¹	L ²	Mf. Ex.
75	CH ₃	H	CF ₃	H	1- naphthyl	-	-	14
76	CH ₃	H	CF ₃	H	2- naphthyl	-	-	17
77	CH ₃	H	H	H	phenyl	-	-	
78	CH ₃	H	H	H	phenyl	CH ₂	-	
79	CH ₃	H	H	H	phenyl	CH ₂	CH ₂	
80	CH ₃	CH ₃	H	H	phenyl	-	-	
81	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	phenyl	-	-	
82	CH ₃	H	H	H	2- thiaryl	-	-	
83	CH ₃	H	H	H	3- thiaryl	CH ₂	CH ₂	
84	CH ₃	H	CF ₃	H	phenyl	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
85	CH ₃ Ph	CH ₃	CF ₃	CH ₃	phenyl	-	-	
86	CH ₃	CH ₃	CF ₃	H	phenyl	CH ₂ CH ₂	-	
87	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CF ₃	CH ₃	phenyl	-	-	
88	CH ₃	H	Br	H	phenyl	-	-	
89	CH ₃	H	Br	H	phenyl	CH ₂	-	
90	CH ₃	H	Br	H	phenyl	CH ₂	CH ₂	
91	CH ₃	CH ₃	Br	H	phenyl	-	-	
92	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H	phenyl	-	-	
93	CH ₃	H	Cl	H	2- thiaryl	-	-	
94	CH ₃	H	Cl	H	3- thiaryl	CH ₂	CH ₂	
95	CH ₃ Ph	H	Cl	H	phenyl	-	-	
96	CH ₃	H	NO ₃	H	phenyl	-	-	
97	CH ₃	H	NO ₃	H	phenyl	CH ₂	-	
98	CH ₃	H	NO ₃	H	phenyl	CH ₂	CH ₂	
99	CH ₃	CH ₃	NO ₃	H	phenyl	-	-	
100	CH ₃	H	H	H	3- nitro phenyl	-	-	
101	CH ₃	H	H	H	3- amino phenyl	-	-	
102	CH ₃	H	H	H	3- dimethyl amino phenyl	-	-	
103	CH ₃	H	H	H	3- carboxy phenyl	-	-	
104	CH ₃	H	H	H	2- fluoro phenyl	-	-	

P14

Manufacturing Example 1

6- (methyl amino)- 9- (2- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 1)

Manufacturing Example 2

6- (methyl amino)- 9- (3- thiaryl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 2)

Manufacturing Example 3

9- benzyl- 2- fluoro- 6- (methyl amino) purine (Compound 20)

Manufacturing Example 4

6- (methyl amino)- 9- (3- amino benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 18)

Manufacturing Example 5

6- (methyl amino)- 9- (1- methyl- 2- benzimidazolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 4)

YTH TRANSLATION
JP (A) 2000-72773, Tables and Compounds

Manufacturing Example 6

6- (methyl amino)- 9- [(1, 2, 3, 4- tetrahydro quinoline- 2- yl) methyl]- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 5)

Manufacturing Example 7

9- (furfuryl)- 6- (methyl amino)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 6)

Manufacturing Example 8

6- (methyl amino)- 9- (2- thienyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 7)

Manufacturing Example 9

6- (methyl amino)- 9- (8- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 8)

Manufacturing Example 10

6- (methyl amino)- 9- (3- chloro benzyl)- 2- fluoro purine (Compound 21)

Manufacturing Example 11

6- (methyl amino)- 9- (α - methyl benzyl)- 2- fluoro purine (Compound 22)

Manufacturing Example 12

2- fluoro- 6- (methyl amino)- 9- (3- nitro benzyl) purine (Compound 23)

Manufacturing Example 13

9- (2- fluoro benzyl)- 6- (benzyl amino)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 42)

Manufacturing Example 14

6- (methyl amino)- 9- (1- naphthyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 75)

Manufacturing Example 15

9- benzyl- 6- (2- methoxy ethyl amino)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 43)

Manufacturing Example 16

6- (furfuryl amino)- 9- benzyl- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 44)

Manufacturing Example 17

6- (methyl amino)- 9- (2- naphthyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 76)

Manufacturing Example 18

6- (benzyl amino)- 9- benzyl- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 45)

Manufacturing Example 19

6- (iso- butyl amino)- 9- benzyl- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 9)

Manufacturing Example 20

6- (methyl amino)- 9- (4- phenyl benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 46)

YTH TRANSLATION
JP (A) 2000-72773, Tables and Compounds

Manufacturing Example 21

6- (methyl amino)- 9- [(3- dimethyl amino) benzyl]- 2- (trifluoro methyl) purine
(Compound 19)

Manufacturing Example 22

6- (methyl amino)- 9- [(3, 5- di- tert- butyl- 4- hydroxy) benzyl]- 2- (trifluoro methyl)
purine (Compound 10)